CEA

ACE - Antigène carcino-embryonnaire **Elecsys® 1010/2010/MODULAR ANALYTICS E170**

Français - 2002-02 - 19732300105 07

11731629 100 tests

Avertissement
Le taux d'ACE dans un échantillon de patient peut être plus ou moins élevé selon le test pratiqué. Le compte-rendu du laboratoire doit donc toujours préciser la méthode de dosage de l'ACE utilisée. Les taux d'ACE d'un patient obtenus à partir de différentes méthodes ne peuvent être comparés, ceci pouvant conduire à des erreurs d'interprétation médicale. En cas de changement de méthode au cours du suivi thérapeutique, les taux d'ACE doivent être confirmés pendant une période transitoire en effectuant des dosages en parallèle par les deux méthodes.
Pour les Etats-Unis : conformément à la législation des Etats-Unis, ce produit ne peut être vendu ou distribué qu'à des laboratoires d'analyses médicales et ce uniquement sur ordre d'un médecin. Son utilisation est exclusivement réservée aux médecins ou aux laboratoires d'analyses sur prescription médicale.

Domaine d'utilisation
Test immunologique pour la détermination quantitative *in vitro* de l'antigène carcino-embryonnaire dans le sérum et le plasma humains. Le test CEA Elecsys est utilisé pour le suivi thérapeutique de patients atteints de cancer.
Ce test par électrochimiluminescence "ECLIA" est adapté aux dosages immunologiques sur les analyseurs Elecsys 1010/2010 et MODULAR ANALYTICS E170 (module Elecsys) de Roche.

Généralités*
L'antigène carcino-embryonnaire ou ACE est une glycoprotéine monomère d'un poids moléculaire d'environ 180 KD composée pour 45 à 60% d'hydrates de carbone.[1]
Comme l'AFP (alpha-fœtoprotéine), l'ACE appartient au groupe des antigènes carcino-embryonnaires produits durant la période embryonnaire et fœtale. Le gène de l'ACE appartient à une famille de 17 gènes actifs composés de deux sous-groupes[2] : le groupe des "Non-specific Cross-reacting Antigens" (NCA) dans lequel se trouve le gène de l'ACE et le groupe des "Pregnancy-Specific-Glycoproteins" (PSG).
L'ACE est présent essentiellement dans le tractus gastro-intestinal et le sérum du fœtus. On peut en détecter de faibles quantités dans les tissus intestinaux, pancréatiques et hépatiques de l'adulte sain. La synthèse de l'ACE est réprimée après la naissance; dans le sérum d'adultes sains l'ACE est de ce dait à peine détectable.
Des concentrations élevées d'ACE sont fréquemment observées lors de carcinomes colo-rectaux.[6,8] Des concentrations moyennement élevées (rarement supérieures à 10 ng/ml) sont trouvées chez 20 à 50% des patients présentant des affections de l'intestin, du pancréas, du foie et du poumon (cirrhose du foie, hépatite chronique, pancréatite, colite ulcéreuse, maladie de Crohn, emphysème, par ex.).[6,7] Les fumeurs présentent également une élévation du taux d'ACE.
L'indication principale du dosage de l'ACE est le suivi thérapeutique des carcinomes colo-rectaux.
Le dosage de l'ACE n'est pas recommandé pour le dépistage systématique de cancers au sein de la population. Des concentrations en ACE situées dans le domaine de référence n'excluent pas la présence d'une affection maligne.
Les anticorps du coffret réagissent avec l'ACE et, comme la plupart des tests de détermination de l'ACE, avec l'antigène méconium (NCA2).[5] La réaction croisée avec le NCA1 est de 0,7%.
Les épitopes de l'ACE ont été caractérisés et les anticorps monoclonaux disponibles reconnaissent 6 groupes d'épitopes.[3,4] Les anticorps du coffret CEA Elecsys réagissent avec les groupes 2 et 5.

Principe du dosage*
Méthode "sandwich". Durée totale du cycle analytique : 18 minutes.
- 1ère incubation : Une prise d'essai de 10 µl d'échantillon est mise en présence de l'anticorps monoclonal anti-ACE spécifique marqué à la biotine et d'un anticorps monoclonal anti-ACE marqué au ruthénium**. Il se forme un "sandwich".
- 2e incubation : Les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.
- Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell.
  Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Une courbe de référence est mémorisée dans le code barres du réactif et est réajustée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en deux points.

** $Ru(bpy)_3^{2+}$: Tris(2,2'-bipyridyl)ruthénium(II)

Réactifs - Contenu du coffret et concentrations
Coffret CEA Elecsys, Réf. 11731629, 100 tests :
M Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon contenant 6,5 ml (bouchon transparent) :
microparticules tapissées de streptavidine 0,72 mg/ml, capacité de liaison: 470 ng de biotine/mg de microparticules; conservateur.
R1 Anticorps anti-ACE~biotine, 1 flacon contenant 10 ml (bouchon gris) :
anticorps anti-ACE monoclonal (homme/souris) marqué à la biotine 3,0 mg/l; tampon phosphate 100 mmol/l, pH 6,0; conservateur.
R2 Anticorps anti-ACE~$Ru(bpy)_3^{2+}$, 1 flacon contenant 8 ml (bouchon noir) :
anticorps anti-ACE monoclonal de souris marqué au ruthénium 4,0 mg/l; tampon phosphate 100 mmol/l, pH 6,5; conservateur.

Précautions d'emploi et mises en garde
Pour diagnostic *in vitro*.
Observer les précautions habituelles de manipulation en laboratoire.
L'élimination de tous les déchets doit être effectuée conformément aux dispositions légales.

Préparation des réactifs*
Les réactifs contenus dans le coffret sont prêts à l'emploi et ne peuvent être utilisés séparément.
Toutes les informations nécessaires au déroulement du test sont mémorisées sur les codes barres des flacons réactifs et doivent saisies.

Conservation et stabilité*
Conservation à 2–8°C.
Ranger le coffret CEA Elecsys **en position verticale**, de manière à ce que toutes les microparticules soient rassemblées lors de l'homogénéisation qui précède l'analyse.
Stabilité :
Avant ouverture, entre 2 et 8°C : jusqu'à la date de péremption indiquée
Après ouverture, entre 2 et 8°C : douze semaines
Sur E170 et Elecsys 2010 : six semaines
Sur Elecsys 1010 : quatre semaines (conservation alternée au réfrigérateur et dans l'appareil à 20–25°C, flacons ouverts au maximum 20 heures).

Prélèvement et préparation des échantillons*
Seuls les échantillons suivants ont été testés :
Sérum recueilli sur tube standard ou contenant un gel séparateur.
Plasma recueilli sur héparinate de sodium, EDTA tripotassique ou citrate de sodium.
En cas d'utilisation de plasma recueilli sur héparinate de sodium ou sur citrate de sodium, les résultats obtenus doivent être corrigés de +10%.
Critère d'acceptabilité : recouvrement 90–110% de la valeur du sérum ou pente 0,9–1,1 + coefficient de corrélation > 0,95 + ordonnée à l'origine < ± 2 x limite de détection analytique.
Stabilité : sept jours entre 2 et 8°C, six mois à -20°C.[13]
Pour la stabilité du sérum prélevé sur tubes à gel séparateur, se conformer aux indications données par le fabricant des tubes.
Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse.
Ne pas utiliser d'échantillons inactivés par la chaleur.
Ne pas utiliser d'échantillons ou solutions de contrôles stabilisés par de l'azide.
S'assurer avant l'analyse que la température des échantillons, des calibrate urs et des contrôles se situe à 20–25°C.
En raison des risques d'évaporation, il est recommandé de doser les échantillons, les contrôles et les calibrateurs dans les deux heures qui suivent leur mise en place sur les analyseurs.

CEA Elecsys - Réactifs et matériel nécessaires*
Contenu du coffret
Réf. 11731629 - Coffret CEA Elecsys pour 100 tests :
- M Microparticules tapissées de streptavidine
- R1 Anticorps anti-ACE~biotine
- R2 Anticorps anti-ACE~$Ru(bpy)_3^{2+}$

Réactifs et matériel auxiliaires nécessaires
- Réf. 11731645, CEA CalSet Elecsys, 4 x 1 ml
- Réf. 11776452, PreciControl Tumor Marker Elecsys : PreciControl Tumor Marker 1 : 2 x 3 ml et PreciControl Tumor Marker 2 : 2 x 3 ml
- Réf. 11731416, PreciControl Universal Elecsys : PreciControl Universal 1 pour 2 x 3 ml et PreciControl Universal 2 pour 2 x 3 ml
- Réf. 11732277, Diluent Universal Elecsys, 2 x 18 ml, milieu de dilution de l'échantillon ou Réf. 03183971, Diluent Universal Elecsys, 2 x 40 ml, milieu de dilution de l'échantillon 📖1
- Equipement habituel de laboratoire
- Elecsys 1010/2010 ou MODULAR ANALYTICS E170

Matériel auxiliaire pour Elecsys 1010 et Elecsys 2010 :
- Réf. 11662988, ProCell Elecsys, 6 x 380 ml, tampon système
- Réf. 11662970, CleanCell Elecsys, 6 x 380 ml, solution de lavage pour la cellule de mesure
- Réf. 11930346, SysWash Elecsys, 1 x 500 ml, additif à la solution de lavage
- Réf. 11933159, Adaptateur pour SysClean
- Réf. 11706829, Assay Cup Elecsys 1010, 12 x 32 cuvettes réactionnelles ou Réf. 11706802, Assay Cup Elecsys 2010, 60 x 60 cuvettes réactionnelles
- Réf. 11706799, Assay Tip Elecsys 2010, 30 x 120 embouts de pipette

Matériel auxiliaire pour MODULAR ANALYTICS E170 :
- Réf. 12135019, ProCell M, 1 x 2 l, tampon système
- Réf. 12135027, CleanCell M, 1 x 2 l, solution de lavage pour la cellule de mesure
- Réf. 03023141, PC/CC-Cups, 50 godets pour la thermorégulation de ProCell M et CleanCell M
- Réf. 03005712, ProbeWash M, 12 x 70 ml, solution de lavage pour la fin de la série et pour le rinçage en cas de changement de réactif 📖1
- Réf. 12102137, AssayCups/AssayTips Combimagazin M, 48 blocs de 84 tubes à essai/ embouts de pipettes, sacs pour déchets
- Réf. 03023150, WasteLiner, sacs pour déchets
- Réf. 03027651, SysClean Adapter M, adaptateur pour SysClean M

Pour les trois appareils :
- Réf. 11298500, SysClean Elecsys, 5 x 100 ml, solution de lavage pour la cellule de mesure

Disponible uniquement aux Etats-Unis :
- Réf. 11776754 CEA CalCheck™ Elecsys, à trois niveaux de concentration

Mode opératoire*
Pour garantir le bon fonctionnement du test, se conformer au mode d'emploi de l'appareil utilisé et vérifier que les réactifs, les solutions auxiliaires et les consommables nécessaires à la réalisation du test sont disponibles en quantité suffisante.
L'analyseur effectue automatiquement l'homogénéisation des microparticules. Les informations spécifiques du test mémorisées sur l'étiquette code barres doivent être saisies. Si, exceptionnellement, le code barres ne peut être lu par l'appareil, saisir manuellement la série des 15 chiffres inscrits sur l'étiquette.
E170/Elecsys 2010 : porter les réactifs réfrigérés à env. 20°C avant le chargement et les placer dans le plateau réactifs de l'appareil thermostaté à 20°C. Eviter la formation de mousse. L'analyseur **gère** le contrôle de la température, l'ouverture et la fermeture des flacons.

CEA

ACE - Antigène carcino-embryonnaire **Elecsys® 1010/2010/MODULAR ANALYTICS E170**

Français

Elecsys 1010 : porter les réactifs réfrigérés à env. 20–25°C et les placer dans le plateau réactifs/échantillons de l'appareil (température ambiante 20–25°C). Eviter la formation de mousse. **Ouvrir** les flacons avant la mise en route de l'analyseur, puis les **refermer** et les replacer au réfrigérateur après la série de dosage.

Calibration*
Le test CEA Elecsys a été calibré par rapport à la première préparation internationale de l'O.M.S. : 1st IRP WHO Reference Standard 73/601.[10]
Le code barres du flacon réactif contient toutes les informations spécifiques de la calibration du lot, la courbe de référence y est mémorisée. Le réajustement de la courbe pour l'appareil utilisé est effectué à l'aide des 2 solutions CEA CalSet Elecsys.
Fréquence de calibration : Effectuer une calibration par lot en utilisant un réactif frais (ayant été enregistré au maximum 24 heures par l'appareil).
Une nouvelle calibration est recommandée pour :
E170/Elecsys 2010 :
- après un mois (28 jours) pour un même lot de réactifs
- après sept jours pour un même flacon de réactif resté sur l'appareil

Elecsys 1010 :
- à chaque nouveau coffret
- après sept jours à une température ambiante entre 20 et 25°C
- après sept jours à une température ambiante entre 25 et 32°C

E170, Elecsys 1010 et Elecsys 2010 :
- quand elle s'avère nécessaire : par ex. si les résultats des sérums de contrôle se situent en dehors des limites de confiance.

Validation de la calibration : Le logiciel de l'appareil vérifie la validité de la courbe et affiche les anomalies.

Contrôle de qualité*
Utiliser PreciControl Universal 1 et 2 ou PreciControl Tumor Marker 1 et 2, ou d'autres sérums de contrôle appropriés.
Il est recommandé de doser les sérums de contrôle en simple au moins une fois par 24 heures pendant une routine, pour chaque nouveau coffret et lors d'une calibration. Cette fréquence peut varier selon les exigences du laboratoire. Les résultats doivent se situer dans les limites de confiance.
Chaque laboratoire établira la procédure à suivre si les résultats sont situés en dehors des limites de confiance.

Expression des résultats*
E170, Elecsys 1010 et Elecsys 2010 calculent automatiquement le taux d'ACE de chaque échantillon. Les résultats sont exprimés au choix en ng/ml ou en µg/l.
1 ng/ml d'ACE correspond à 16,9 mUI/ml.

Limites d'utilisation - Interférences*[9]
La bilirubine (< 660 mg/l ou 66 mg/dl), l'hémolyse (Hb < 2,2 g/dl), la lipémie (< 15 g/l ou 1500 mg/dl), la biotine (< 120 ng/ml) n'influencent pas le résultat (critère d'acceptabilité: recouvrement ±10% par rapport à la valeur initiale).
Chez les patients traités par de fortes doses de biotine (> 5 mg/jour), il est recommandé d'effectuer le prélèvement de l'échantillon au moins 8 heures après la dernière administration.[9]
Le résultat n'est pas influencé par le facteur rhumatoïde jusqu'à 1 500 U/ml.
Il n'a pas été observé d'effet crochet pour des concentrations < 200 000 ng/ml.
L'influence de 26 médicaments fréquemment administrés a été recherchée *in vitro*: aucune interférence n'a été observée.
Comme pour tous les tests contenant des anticorps monoclonaux de souris, on peut obtenir des résultats erronés avec des sérums de patients ayant reçu des anticorps monoclonaux de souris dans un but thérapeutique ou de diagnostic. Dans de rares cas, des titres d'anticorps anti-streptavidine et anti-ruthénium très élevés peuvent conduire à des interférences. Ces risques sont toutefois minimisés dans le test CEA Elecsys
Pour le diagnostic, les résultats du test CEA Elecsys doivent toujours être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats des autres examens.

Domaine de mesure*[9]
0,200–1000 ng/ml (défini par la limite de détection et le maximum de la courbe de référence).
Les taux situés au-dessous de la limite de détection sont exprimés de la manière suivante: < 0,200 ng/ml et les taux situés au-dessus du domaine de mesure de la manière suivante: > 1000 ng/ml ou > 50 000 ng/ml pour les échantillons dilués (1/50).

Dilution des échantillons
Les échantillons présentant une concentration > 1000 ng/ml peuvent être dilués au 1/50 dans le milieu de dilution Diluent Universal, manuellement ou automatiquement sur l'appareil. La concentration obtenue avec l'échantillon dilué doit être > 20 ng/ml. Les analyseurs E170, Elecsys 1010 et Elecsys 2010 gèrent la dilution et le calcul du résultat. Si la dilution est effectuée manuellement, multiplier le résultat obtenu par le facteur de dilution.

Domaines de référence*[9]
Lors d'une étude effectuée avec le test CEA Elecsys sur une population de 314 sujets sains, 95% des valeurs étaient ⩽3,4 ng/l.
Pour les 132 sujets fumeurs de l'étude, le seuil de normalité a été calculé séparément et se situait à 4,3 ng/ml.
Chaque laboratoire devra vérifier la validité de ces valeurs de référence et établir ses propres valeurs selon la population examinée.

Performances analytiques*[9]
Précision
Les résultats indiqués ci-dessous ont été obtenus avec des analyseurs Elecsys. Les résultats obtenus au laboratoire peuvent différer de ceux-ci.
La précision a été déterminée à l'aide de pools de sérums humains et de sérums de contrôle, chaque échantillon a été analysé 6 fois par jour pendant 10 jours (n = 60) selon un protocole modifié (EP5-A) du N.C.C.L.S. (National Committee for Clinical Laboratory Standards); précision intra-série sur E170 : n = 21.

Elecsys 1010/2010		Précision intra-série		Précision inter-série	
Echantillon	$\bar{x}$ ng/ml	s ng/ml	CV %	s ng/ml	CV %
Sérum humain 1	2,2	0,11	5,0	0,12	5,4
Sérum humain 2	19,6	0,32	1,6	0,44	2,3
Sérum humain 3	528	6,82	1,3	10,6	2,0
PreciControl TM 1	4,9	0,12	2,5	0,18	3,6
PreciControl TM 2	34,1	0,58	1,7	1,02	3,0

E170	Précision intra-série			Précision inter-série		
Echantillon	$\bar{x}$ ng/ml	s ng/ml	CV %	$\bar{x}$ ng/ml	s ng/ml	CV %
Sérum humain 1	3,32	0,05	1,3	3,90	0,18	4,7
Sérum humain 2	225	2,53	1,0	252	11,6	4,6
Sérum humain 3	626	11,8	1,9	699	34,8	5,0
PreciControl TM 1	4,38	0,10	2,5	4,74	0,24	5,1
PreciControl TM 2	33,8	0,73	2,0	34,9	1,71	4,9

Sensibilité (limite de détection analytique)
0,20 ng/ml
La limite de détection correspond au taux le plus faible d'ACE mesurable qui puisse être différencié de zéro. Elle représente la concentration du standard le plus faible de la courbe de référence + 2s (calibrateur de référence, standard 1 + 2s, précision intra-série n = 21).

Spécificité analytique
L'anticorps monoclonal utilisé présente les réactions croisées suivantes: NCA1 < 0,7%, NCA2 72%. On n'a pas observé de réactions croisées avec l'α_1-glycoprotéine acide ni avec l'AFP. Les réactions croisées avec les glycoprotéines du foie et des poumons n'ont pas été étudiées.

Comparaison de méthodes
Une comparaison du test CEA Elecsys (y) avec le test Enzymun-Test CEA (x), effectuée sur des sérums de patients hospitalisés, a permis d'obtenir les corrélations suivantes :
Nombre d'échantillons analysés : 108

Passing/Bablok[10-12] Régression linéaire	
y = 0,06 + 0,91x	y = 0,04 + 0,90x
r = 0,99	r = 0,99
s(md68) = 0,556	Sy.x = 1,236

Les concentrations des échantillons étaient situées entre env. 0,7 et 52 ng/ml.

Bibliographie

1 Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumorspecific antigen in human colonic carcinomata. J Exp Med 1965;121:(3)439.
2 Thompson JA.Molecular cloning and expression of carcinoembryonic antigen gene family members. Tumor Biol 1995;16:10–16.
3 Hammarström S, et al. Antigenic sites in carcinoembryonic antigen. Cancer Research 1989;49:4852–4858.
4 Bormer OP, Thrane-Steen K. Epitope group specific of six immunoassays for carcinoembryonic antigen. Tumor Biol 1991;12:9–15.
5 Kuroki M, et al. Reaction profiles of seven enzyme immunoassay kits for carcinoembryonic antigen (CEA) analyzed with purified preparations of CEA and related normal antigens. Clin Biochem 1992; 25:29–35.
6 Fateh-Moghadam A, Stieber P. Sensible use of tumor markers. Boehringer Mannheim 1994; Cat. No. 1536869.
7 Sell SS. Serological Cancer Markers. Humana Press 1992; ISBN 0-89603-209-4.
8 Ballesta AM, Molina R, Filella X, Jo J, Gimenez N. Carcinoembryonic Antigen in Staging and Follow-up of Patients with Solid Tumors. Tumor Biol 1995;16:32–41.
9 Documentation de Roche.
10 Passing H, Bablok W. A New Biometrical Procedure for Testing the Equality of Measurements from Two Different Analytical Methods. J Clin Chem Clin Biochem 1983;21:709–720.
11 Passing H, Bablok W. Comparison of Several Regression Procedures for Method Comparison Studies and Determination of Sample Sizes. J Clin Chem Clin Biochem 1984;22:431–445.
12 Bablok W et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. J Clin Chem Clin Biochem 1988;26:783–790.
13 Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B.List of Analytes Pre-analytical Variables. Brochure dans: Samples: From the Patient to the Laboratory. GIT-Verlag, Darmstadt 1996:10. ISBN 3-928865-22-6.

* Pour de plus amples informations, se référer au manuel d'utilisation des analyseurs MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 1010 et Elecsys 2010 ainsi qu'aux notices d'utilisation CEA CalSet, PreciControl Universal, PreciControl Tumor Marker et Diluent Universal.

📖 = Modification importante. Les modifications concernant les données contenues dans le code barres doivent être entrées manuellement.

Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim

CE

2002-02

1973223001 06 07

Roche

616